

· 论 著 ·

脑脊液 IFN- γ 、CRP 水平对早期诊断中枢神经感染的价值

林岚, 唐浩, 梅茸, 沈云松

云南省第一人民医院神经内科, 云南昆明 650032

摘要: **目的** 探讨中枢神经系统感染患者脑脊液干扰素- γ (IFN- γ)、C 反应蛋白(CRP)的变化及诊断意义。**方法** 选取 2014 年 2 月至 2016 年 3 月住院治疗的中枢神经系统感染患者 104 例,其中结核性脑膜炎 31 例,病毒性脑膜炎 42 例,化脓性脑膜炎 31 例;选取非中枢神经系统感染患者 50 例作为对照。采集患者脑脊液,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 IFN- γ 、CRP 水平。**结果** 结核性脑膜炎患者脑脊液 IFN- γ 为 (30.40 ± 5.18) ng/ml,明显高于病毒性脑膜炎 [(27.60 ± 6.10) ng/ml]、化脓性脑膜炎 [(10.70 ± 3.60) ng/ml] 和对照组 [(9.80 ± 2.20) ng/ml] (P 均 < 0.05),其中对照组和化脓性脑膜炎患者脊液 IFN- γ 明显低于结核性脑膜炎和病毒性脑膜炎 (P 均 < 0.05)。化脓性脑膜炎患者脑脊液 CRP 为 (8.31 ± 2.20) mg/L,明显高于病毒性脑膜炎 [(3.40 ± 0.81) ng/ml]、结核性脑膜炎 [(5.50 ± 2.71) ng/ml] 和对照组 [(2.71 ± 0.91) ng/ml] (P 均 < 0.05),其中对照组脑脊液 CRP 水平明显低于病毒性脑膜炎、结核性脑膜炎 (P 均 < 0.05)。脑脊液 IFN- γ 和 CRP 诊断中枢神经感染的 ROC 曲线下面积分别为 0.860 和 0.822 ($P < 0.05$),当 IFN- γ 截断值为 14.15 ng/ml 时,其灵敏度为 72.10%,特异度为 100.00%;当 CRP 截断值为 4.10 mg/L 时,其灵敏度为 62.50%、特异度为 96.00%。**结论** 脑脊液 IFN- γ 和 CRP 检测在中枢神经系统感染诊断中有一定的价值,值得进一步研究。

关键词: 中枢神经感染; 干扰素- γ ; C 反应蛋白; 脑脊液

中图分类号: R 446.14 R 742 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)03-0313-04

Value of IFN- γ and CRP levels in cerebrospinal fluid for early diagnosis of central nervous infection

LIN Lan, TANG Hao, MEI Rong, SHEN Yun-song

Department of Neurology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650032, China

Abstract: Objective To investigate the changes of interferon- γ (IFN- γ) and C-reactive protein (CRP) in cerebrospinal fluid (CSF) and the diagnostic significance in patients with central nervous system infection. **Methods** A total of 104 patients with central nervous system infection including 31 cases of tuberculous meningitis, 42 cases of viral meningitis and 31 cases of purulent meningitis admitted from February 2014 to March 2016 were selected, and 50 patients with non central nervous system infection at same period were selected as control group. Taking patients' CSF, enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect levels of IFN- γ and CRP in CSF. **Results** The level of IFN- γ in CSF for patients with tuberculous meningitis [(30.40 ± 5.18) ng/ml] was significantly higher than those in patients with viral meningitis [(27.60 ± 6.10) ng/ml], purulent meningitis [(10.70 ± 3.60) ng/ml] and control group [(9.80 ± 2.20) ng/ml] (all $P < 0.05$), in which the levels of IFN- γ in control group and patients with purulent meningitis were significantly lower than that in patients with viral meningitis (all $P < 0.05$). The level of CRP in CSF for patients with purulent meningitis [(8.31 ± 2.20) mg/L] was significantly higher than those in patients with viral meningitis [(3.40 ± 0.81) ng/ml], tuberculous meningitis [(5.50 ± 2.71) ng/ml] and control group [(2.71 ± 0.91) ng/ml] (all $P < 0.05$), in which the level of CRP in control group was significantly lower than those in patients with viral meningitis and tuberculous meningitis (all $P < 0.05$). The areas under the ROC curve (AUCs) of IFN- γ and CRP in CSF for diagnosis of central nervous system infection were 0.860 and 0.822, respectively (all $P < 0.05$). When the cut-off value of IFN- γ was 14.15 ng/ml, its sensitivity and specificity were 72.10% and 100.00%, respectively. When the cut-off value of CRP was 4.10 mg/L, its sensitivity and specificity were 62.50% and 96.00%, respectively. **Conclusion** Detections of IFN- γ and CRP in CSF have a certain value for the diagnosis of central nervous system infection, and it is worth studying further.

Key words: Central nervous system infection; Interferon- γ ; C-reactive protein; Cerebrospinal fluid

结核性脑膜炎、病毒性脑膜炎、化脓性脑膜炎是临床上较为常见的神经系统感染性疾病,相关研究显示中枢神经系统感染性疾病的发病率可达 0.006% 以上,且近年来呈现出了明显的上升趋势^[1-2]。脑膜炎的发生、发展可以导致不良预后的发生,临床结局不佳^[3-4]。中枢神经系统感染性疾病的早期诊断有助于在早期评估病情的基础上进行临床干预,进而改善预后。脑脊液指标在神经系统感染性疾病的诊断及病情预后评估过程中具有重要的意义,且其检测较为方便、经济,短期内可反复测量。干扰素- γ (IFN- γ)、C 反应蛋白 (CRP) 可以通过加剧下游细胞炎症因子的激活,促进中枢系统感染性疾病病情的进展^[5-7]。本研究选取 2014 年 2 月至 2016 年 3 月在本院治疗的 104 例中枢神经系统感染患者,探讨其脑脊液 IFN- γ 和 CRP 的异常情况及其诊断学价值。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月至 2016 年 3 月在我院住院治疗的 CNS 感染患者 104 例,其中结核性脑膜炎 31 例,病毒性脑膜炎 42 例,化脓性脑膜炎 31 例,纳入标准:(1)均经脑脊液常规、生化、细胞学以及脑 CT、MRI 检查确诊;(2)患者及家属知情同意并签署同意书。排除标准:(1)合并颅内肿瘤;(2)其他神经系统疾病以及其他部位感染者。同时选取同期住院疑诊为颅内感染,但经检查排除的患者 50 例作为对照。

1.2 检测方法 采集患者脑脊液,采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测 IFN- γ 和 CRP 水平,采用低温高速离心机进行离心,1 000 r/min (离心半径为 15 cm),抽取 50 μ l 样品加入 96 孔板内,采用去离子水作为阴性对照,采用 50 μ l cryab 作为阳性对照,平衡摇晃 20 s 混匀,室温下孵育 2 h,采用三乙醇胺 (TBS) 缓冲液清洗 3 次,每次 5 min,加入 100 μ l 底物,平衡摇晃 30 ~ 45 s,25 $^{\circ}$ C 室温下孵育 40 min,加入 250 μ l 终止物,直到 96 孔板中每孔的颜色变黄,最后以空白对照为基准,采用酶标仪检测 450 nm 波长下吸光度 (OD) 值。IFN- γ 和 CRP 抗体购自罗氏检测公司,相关配套试剂购自南京凯基生物科技有限公司。严格按照说明书的要求进行操作。

1.3 统计学处理 数据整理分析采用 SPSS 19.0 软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较使用方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料比较使用 χ^2 检验;诊断价值采用 ROC 曲线分析。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较 各组患者性别、年龄比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 各组脑脊液 IFN- γ 和 CRP 比较 结核性脑膜炎患者脑脊液 IFN- γ 为 (30.40 \pm 5.18) ng/ml,明显高于其他组 (P 均 < 0.05);化脓性脑膜炎患者脑脊液 CRP 为 (8.31 \pm 2.20) mg/L,明显高于其他组 (P 均 < 0.05);对照组和化脓性脑膜炎患者脑脊液 IFN- γ 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),均明显低于结核性脑膜炎和病毒性脑膜炎 (P 均 < 0.05);对照组脑脊液 CRP 水平明显低于其他组 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 ROC 曲线分析 脑脊液 IFN- γ 和 CRP 诊断中枢神经感染的 ROC 曲线下面积分别为 0.860 和 0.822 ($P < 0.05$),当 IFN- γ 截断值为 14.15 ng/ml 时,其诊断灵敏度为 72.10%,特异度为 100.00%;当 CRP 截断值为 4.10 mg/L 时,其诊断灵敏度为 62.50%,特异度为 96.00%。见图 1。

3 讨论

自身免疫力的下降、外伤、病毒或者细菌等病原体感染等,均可以造成中枢神经系统感染性疾病的发生^[8-9],特别是在体液免疫或者细胞免疫功能障碍的人群中,结核性或者化脓性脑膜炎的发病率更高,可较普通对照人群上升 3 ~ 4 倍。临床上脑膜炎的发生可以增加脑疝的发生率,进而导致患者病死率上升。一项汇集了 119 例样本量的临床回顾性分析研究显示,早期结核性或者化脓性脑膜炎的诊断水平不高,

表 1 各组一般资料比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)
对照组	50	31/19	43.18 \pm 9.26
结核性脑膜炎	31	21/10	44.01 \pm 10.17
病毒性脑膜炎	42	30/12	43.09 \pm 9.80
化脓性脑膜炎	31	19/12	43.25 \pm 9.10
F/χ^2 值		1.237	2.168
P 值		> 0.05	> 0.05

表 2 各组脑脊液 IFN- γ 和 CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IFN- γ (ng/ml)	CRP(mg/L)
对照组	50	9.80 \pm 2.20	2.71 \pm 0.91
结核性脑膜炎	31	30.40 \pm 5.18 ^a	5.50 \pm 2.71 ^a
病毒性脑膜炎	42	27.60 \pm 6.10 ^{ab}	3.40 \pm 0.81 ^{ab}
化脓性脑膜炎	31	10.70 \pm 3.60 ^{bc}	8.31 \pm 2.20 ^{abc}
F 值		42.106	37.811
P 值		< 0.01	< 0.01

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与结核性脑膜炎比较,^b $P < 0.05$;与病毒性脑膜炎比较,^c $P < 0.05$ 。

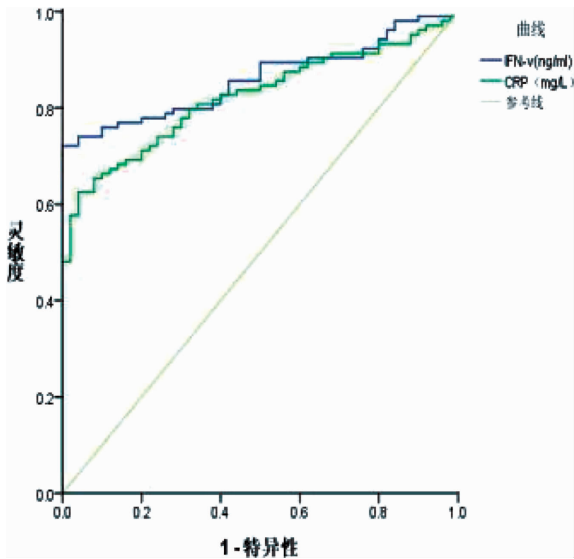


图1 脑脊液 IFN- γ 和 CRP 诊断中枢神经感染的 ROC 曲线

包括头颅 CT 或者 MRI 等检查在内的诊断灵敏度不足 35%，诊断学一致性较差，且相关检查的费用较高，难以在广大基层医院普遍开展。

CRP 是细菌等病原体在扩增或者致病过程中释放的细胞炎症因子，CRP 的上升往往提示患者感染病情的进展。CRP 可以通过结合中枢神经元细胞膜上的糖蛋白受体，进而促进巨噬细胞、单核细胞等的浸润，加剧神经元细胞膜的损伤，导致病情的进展^[10-11]。IFN- γ 是结核杆菌致病颗粒中的有效活性成分，IFN- γ 的上升可以加剧下游白细胞介素 (IL)-6、IL-10 等对于脑组织的损伤，促进局部神经元细胞的氧化应激损伤，导致脑膜炎患者中枢神经认知等功能的障碍^[12-15]。已有的研究探讨了结核性及化脓性脑膜炎患者脑脊液中 IFN- γ 、CRP 等水平的异常变化，但缺乏对于其诊断学价值的分析，此为本文研究的创新性所在。

本研究发现，结核性脑膜炎患者脑脊液 IFN- γ 水平明显高于其他各型中枢神经系统感染性疾病，差异具有统计学意义，提示 IFN- γ 可能参与了结核性脑膜炎的发生发展过程。IFN- γ 的上升可以通过影响到结核杆菌的外毒素释放，增加外毒素对于神经元细胞的粘附性，并促进神经元细胞的氧化损伤，导致病情的进展。有发现在结核性脑膜炎患者脑脊液中，IFN- γ 的表达可较化脓性脑膜炎上升，且结核性脑膜炎患者的病情越重，脑脊液中的 IFN- γ 表达越高^[16]，Qin 等^[17]的临床研究提示脑脊液单个核细胞结核菌感染 T 细胞干扰素释放试验可能是诊断结核性脑膜炎的一个快速、准确指标。一项荟萃分析认为血液和脑脊液 γ 干扰素释放检测对结核性脑膜炎的诊断准确性适中^[18]。本研究的结论与其较为一致。而在正常对照人或化脓性脑膜炎患者脑脊液中，IFN- γ 的表达并

无差异，提示 IFN- γ 与化脓性脑膜炎的病情进展并无关系。而 Pettini 等^[19]的动物试验则显示肺炎球菌脑膜炎小鼠脑脊液中 IFN- γ 水平升高。炎症细胞因子 IFN- γ 是实验肺炎球菌脑膜炎神经病理学和行为后遗症的重要驱动因素^[20]。

化脓性脑膜炎患者脑脊液 CRP 的上升幅度较为明显，明显高于其他各型中枢性感染性疾病，提示 CRP 的大幅度上升与患者细菌感染的相关性更大，CRP 的上升不仅可以增加巨噬细胞导致的神经元细胞凋亡，同时还可以促进病原体对于脑组织的浸润或者侵袭能力。有研究发现，在化脓性或者结核性脑膜炎患者的脑脊液中，CRP 的表达并无明显差异，本研究的结论与其存在一定的差别，考虑检测方法的不同、临床资料的收集偏倚及患者病情严重程度的差别等，均可能是导致最终结论不一致的影响因素。诊断学价值分析可以发现，当 IFN- γ > 14.15 ng/ml，CRP > 4.10 mg/L 时，其诊断中枢神经系统感染性疾病的灵敏度和特异度均较为理想，特别是特异度较高，但需要注意的是，两种脑脊液学指标诊断灵敏度仍然不超过 70%，临床上需要结合患者的临床表现或者 CT 检查等进行综合评估。

综上所述，在结核性脑膜炎患者脑脊液中 IFN- γ 水平明显上升，而在化脓性脑膜炎患者脑脊液中 CRP 水平明显上升，通过检测脑脊液中相关指标可以为早期诊断疾病提供一定的参考。本研究对于 IFN- γ 、CRP 联合诊断的灵敏度或特异度的分析不足，存在一定的局限性。

参考文献

- [1] Casado MI, Alonso FM, Pinedo BL, et al. Acute meningitis in the pediatric emergency department: diagnostic yield of procalcitonin and C-reactive protein [J]. *Pediatr Emerg Care*, 2014, 30 (11): 849-850.
- [2] Morales-Casado MI, Julián-Jiménez A, Moreno-Alonso F, et al. Diagnostic usefulness of procalcitonin and C-reactive protein in the emergency department for predicting bacterial meningitis in the elderly [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2016, 34(1): 8-16.
- [3] Vidhate MR, Singh MK, Garg RK, et al. Diagnostic and prognostic value of Mycobacterium tuberculosis complex specific interferon gamma release assay in patients with tuberculous meningitis [J]. *J Infect*, 2011, 62(5): 400-403.
- [4] Imataka G, Nakagawa E, Yamanouchi H, et al. Drug-induced aseptic meningitis; development of subacute sclerosing panencephalitis following repeated intraventricular infusion therapy with interferon alpha/beta [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2011, 61(3): 699-701.
- [5] 黄赞, 黄仕辉, 徐荣金. ADA 和 CRP 在结核性脑膜炎和化脓性脑膜炎诊断中的应用 [J]. *吉林医学*, 2016, 37(10): 2439-2440, 2441.

- [6] 汪义胜. 脑脊液 CRP 及 TNF- α 水平检测诊断化脓性脑膜炎的临床意义[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(10): 1531 - 1532.
- [7] 肖忠英. 醒脑静对化脓性脑膜炎患者肿瘤坏死因子- α 、神经元特异性烯醇化酶、C 反应蛋白及乳酸脱氢酶的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(13): 15 - 16, 36.
- [8] Gamaletsou MN, Sipsas NV, Kontoyiannis DP, et al. Successful salvage therapy of refractory HIV-related cryptococcal meningitis with the combination of liposomal amphotericin B, voriconazole, and recombinant interferon- γ [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012, 74(4): 409 - 411.
- [9] Jarvis JN, Meintjes G, Rebe K, et al. Adjunctive interferon- γ immunotherapy for the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial[J]. *AIDS*, 2012, 26(9): 1105 - 1113.
- [10] 王焕荣. 脑脊液 CRP、NSE 及 IFN- γ 在中枢神经系统感染中的诊断意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(5): 1256 - 1257, 1258.
- [11] 徐宏斌, 盛小娟, 马建党, 等. 不同类型脑膜炎感染患儿脑脊液 C-反应蛋白与乳酸相关指标变化分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11): 2596 - 2598.
- [12] 陆迪雅, 陈澍, 高有方, 等. 外周血结核感染 T 淋巴细胞斑点试验和脑脊液 γ 干扰素检测诊断结核性脑膜炎的价值[J]. 中华传染病杂志, 2014, 32(6): 338 - 342.
- [13] 母发光, 何海兰, 谭泰昌, 等. γ -干扰素释放试验对儿童结核性脑

膜炎的诊断价值[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(3): 242 - 246.

- [14] 钱福初, 何建方, 沈轶群, 等. γ -干扰素体外释放试验在结核性脑膜炎诊断中的应用[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(5): 1037 - 1038.
- [15] 文安, 吴晓牧, 张昆南. 运用腺苷脱氨酶、 γ 干扰素释放试验及临床运算法则诊断结核性脑膜炎的研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2014, 21(6): 434 - 437.
- [16] 黄锡坤, 欧结艳. 脑脊液 γ -干扰素检测在结核性脑膜炎中的临床价值[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 429 - 431.
- [17] Qin L, Zhang L, Zhang Y, et al. Diagnostic value of T-cell interferon- γ release assays on cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0141814.
- [18] Yu J, Wang ZJ, Chen LH, et al. Diagnostic accuracy of interferon-gamma release assays for tuberculous meningitis: a meta-analysis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(4): 494 - 499.
- [19] Pettini E, Fiorino F, Cuppone AM, et al. Interferon- γ from brain leukocytes enhances meningitis by type 4 streptococcus pneumoniae[J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 1340.
- [20] Too LK, Ball HJ, McGregor IS, et al. The pro-inflammatory cytokine interferon-gamma is an important driver of neuropathology and behavioural sequelae in experimental pneumococcal meningitis[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 40: 252 - 268.

收稿日期: 2016 - 11 - 23 编辑: 周永彬

(上接第 312 页)

2016, 49(1): e4736.

- [8] Jing D, Hao X, Xu F, et al. Effects of local delivery of BMP2, zoledronate and their combination on bone microarchitecture, biomechanics and bone turnover in osteoporotic rabbits[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28537.
- [9] Gibbs DM, Black CR, Hulsart-Billstrom G, et al. Bone induction at physiological doses of BMP through localization by clay nanoparticle gels[J]. *Biomaterials*, 2016, 99: 16 - 23.
- [10] 刘光源, 田发明, 张柳, 等. BMP2 信号通路与经典 Wnt 信号通路及相互交联对成骨分化的调控[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(5): 551 - 556, 561.
- [11] Ray S, Thormann U, Sommer U, et al. Effects of macroporous, strontium loaded xerogel-scaffolds on new bone formation in critical-size metaphyseal fracture defects in ovariectomized rats[J]. *Injury*, 2016, 47 Suppl 1: S52 - S61.
- [12] 叶握球, 冯奕鑫. 髌关节置换围术期血清 PCT、BMP2 水平与术后髌关节功能恢复的关系[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志, 2015, 7(5): 275 - 280.
- [13] Fernandes G, Wang C, Yuan X, et al. Combination of controlled re-

lease platelet-rich plasma alginate beads and bone morphogenetic protein-2 genetically modified mesenchymal stem cells for bone regeneration[J]. *J Periodontol*, 2016, 87(4): 470 - 480.

- [14] 朱小萌, 王翀, 宋兴华, 等. 基因枪介导的骨形态发生蛋白 2 基因转染治疗陈旧性骨缺损[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(11): 1680 - 1686.
- [15] 蒋清, 胡懿邵, 魏利成, 等. 复合 BMP2 同种异体深冻骨联合钢板治疗复杂胫骨平台骨折的研究[J]. 创伤外科杂志, 2010, 12(1): 44 - 46.
- [16] 刘亮, 王东. 大段同种异体骨移植复合 BMP2 和 TGF- β_2 对兔桡骨中段骨缺损愈合的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(9): 702 - 705.
- [17] Hankenson KD, Gagne K, Shaughnessy M. Extracellular signaling molecules to promote fracture healing and bone regeneration[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 94: 3 - 12.
- [18] 黄有荣, 高冠群, 杨丽平, 等. 白脉软膏对家兔桡骨骨折愈合过程及骨痂骨形态发生蛋白 2、碱性成纤维细胞生长因子水平的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(13): 112 - 114.

收稿日期: 2016 - 10 - 18 修回日期: 2016 - 11 - 22 编辑: 周永彬